

PCT

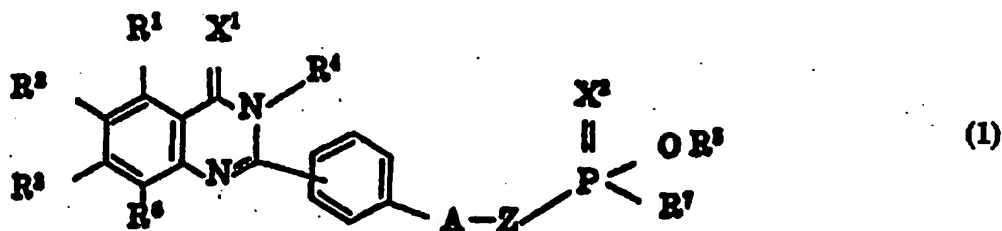
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07F 9/6512, C07D 239/86, 239/91, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO95/24410 (43) 国際公開日 1995年9月14日(14.09.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00303 (22) 国際出願日 1995年2月27日(27.02.95) (30) 優先権データ 特願平6/37361 1994年3月8日(08.03.94) JP 特願平6/126526 1994年6月8日(08.06.94) JP 特願平6/251484 1994年9月19日(19.09.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 Tokushima, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 黒木保久(KUROKI, Yasuhisa)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚189-5 ヴィラセゾン205号 Tokushima, (JP) 宮田一義(MIYATA, Kazuyoshi)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町斎田字浜端南58-1 ライトビル302号 Tokushima, (JP)		津田可彦(TSUDA, Yoshihiko)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜127 Tokushima, (JP) 井上泰秀(INOUE, Yasuhide)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ11-54 Tokushima, (JP) 金矢 淳(KANAYA, Jun)[JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡北島町中村字東開22-7 Tokushima, (JP) 佐藤圭吾(SATO, Keigo)[JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96の1 Tokushima, (JP) (74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PHOSPHONIC DIESTER DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ホスホン酸ジエステル誘導体

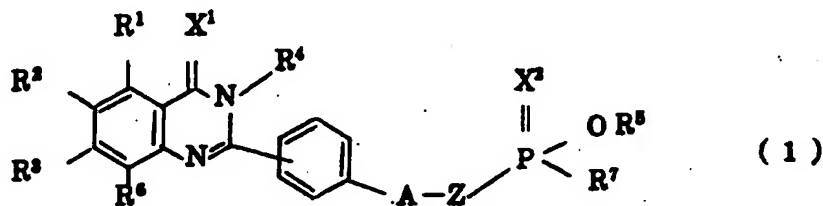


(57) Abstract

A phosphonic diester derivative represented by general formula (1) and useful as a remedy and preventive for hyperlipidemia, hypertension, diabetes, and so forth. In formula (1) R¹, R², R³ and R⁶ represent each independently hydrogen, lower alkyl, halogen, nitro, etc.; R⁴ represents phenyl, lower alkyl, phenylalkyl, etc.; R⁵ represents lower alkyl; R⁷ represents lower alkoxy, hydroxy, phenyl, or phenylated lower alkoxy or lower alkylamino wherein the phenyl group may be halogenated; X¹ and X² represent each oxygen or sulfur; A represents oxygen or a single bond; and Z represents lower alkylene.

(57) 要約

本発明は、一般式



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基等を、 R^4 はフェニル基、低級アルキル基、フェニルアルキル基等を、 R^5 は低級アルキル基を、 R^7 は低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、フェニル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基又はフェニル低級アルキルアミノ基を、 X^1 及び X^2 はそれぞれ酸素原子又はイオウ原子を、 A は酸素原子又は単結合を、 Z は低級アルキレン基をそれぞれ示す。]

で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体を提供する。

本発明誘導体は、高脂質血症治療及び予防剤、高血圧治療及び予防剤、糖尿病治療及び予防剤等として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GE	イギリス	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MR	モロッコ	TH	タイ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボワール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキニル基、ベンゾイル低級アルキル基、アミノ基、ジ低級アルカノイルアミノ基、フェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンジリデンアミノ基又はピリジルメチリデンアミノ基を、 R^5 は低級アルキル基を、 R^7 は低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、フェニル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基又はフェニル低級アルキルアミノ基を、 X^1 及び X^2 はそれぞれ酸素原子又はイオウ原子を、 A は酸素原子又は単結合を、また Z は低級アルキレン基を、それぞれ示す。]

上記一般式(1)において定義される各基としては、具体的にはそれぞれ次の各基を例示できる。

即ち、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、1-tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ

ル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等を、それぞれ例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えばベン
5 ジル、 α -フェネチル、 β -フェネチル、1-フェニル
プロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピ
ル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-
フェニルヘキシル、2-ブロモベンジル、3-ブロモベ
ンジル、4-ブロモベンジル、4-クロロベンジル、4
10 -フルオロベンジル、4-ヨードベンジル、2-ブロモ
-4-フルオロベンジル、2-フルオロ-4-ブロモベ
ンジル、2-クロロ-4-フルオロベンジル、2-フル
オロ-4-クロロベンジル、2-ブロモ-4-クロロベ
ンジル、2-クロロ-4-ブロモベンジル、2-ヨード
15 -4-ブロモベンジル、3-クロロ-5-ブロモベンジ
ル、3-ブロモ-5-フルオロベンジル、3-クロロ-
5-フルオロベンジル、3-ヨード-5-ブロモベンジ
ル、3-クロロ-5-ヨードベンジル基等を例示できる。

低級アルケニル基としては、例えばビニル、1-メチ
20 ルビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテ
ニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2, 2-ジメチル
ビニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテ

ニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル基等を例示できる。

カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシプロピル、2-カルボキシプロピル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル基等を例示できる。

10 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、5-エトキシカルボニルペンチル、6-エトキシカルボニルヘキシル基等を例示できる。

ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばトリフ

ルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、5-メトキシペンチル、6-メトキシヘキシル基等を例示できる。

10 低級アルキニル基としては、例えばエチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル基等を例示できる。

ベンゾイル低級アルキル基としては、例えばベンゾイルメチル、2-ベンゾイルエチル、3-ベンゾイルプロピル、4-ベンゾイルブチル、5-ベンゾイルペンチル、6-ベンゾイルヘキシル基等を例示できる。

ジ低級アルカノイルアミノ基としては、例えばジアセチルアミノ、ジプロピオニルアミノ、ジブチリルアミノ、ジバレリルアミノ、ジヘキサノイルアミノ、ジヘプタノイルアミノ基等を例示できる。

フェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンジリデンアミノ基としては、無置換のベンジリデン

アミノ基に加えて、例えば4-メトキシベンジリデンアミノ、3-メトキシベンジリデンアミノ、2-メトキシベンジリデンアミノ、4-エトキシベンジリデンアミノ、4-プロポキシベンジリデンアミノ等を例示できる。

- 5 ピリジルメチリデンアミノ基には、2-ピリジルメチリデンアミノ、3-ピリジルメチリデンアミノ及び4-ピリジルメチリデンアミノ基が包含される。

フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基としては、例えばベンジルオキシ、

- 10 2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、3-クロロベンジルオキシ、2-クロロベンジルオキシ、4-ブロモベンジルオキシ基等を例示できる。

- 15 フェニル低級アルキルアミノ基としては、例えばベンジルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ、4-フェニルブチルアミノ、5-フェニルペンチルアミノ、6-フェニルヘキシルアミノ基等を例示できる。

- 20 低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

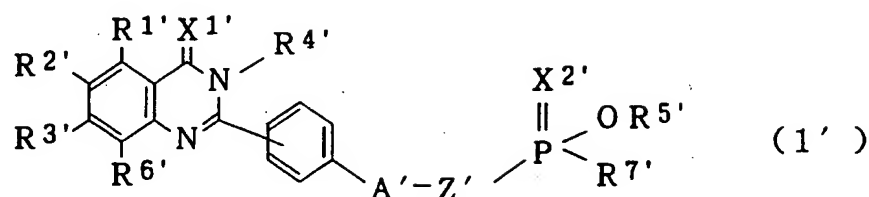
上記一般式(1)で表わされる本発明のホスホン酸ジ
エステル誘導体は、優れた脂質低下作用、血圧降下作用
並びに血糖降下作用を有しており、高脂質血症治療剤、
高血圧治療剤、糖尿病治療剤等として、高コレステロー
5 ル血症、高トリグリセリド血症、高インスリン血症、高
リン脂質血症、高遊離脂肪酸血症等の各種疾患(高脂質
血症)の治療及び予防に、高血圧の治療及び予防に、ま
た糖尿病の治療及び予防にそれぞれ有用である。

上記一般式(1)で表わされる本発明誘導体の一例と
10 しては、該式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 が同一又は
異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アル
コキシ基又はハロゲン置換低級アルキル基を、 R^4 がフ
ェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基とし
てハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキ
15 ル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基又
は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を、 R^5 が
低級アルキル基を、 R^7 が OR^5 基と同一を、Aが単結
合を、Zがメチレン基を、 X^1 及び X^2 がそれぞれ酸素
原子又はイオウ原子を示す化合物を例示することができ
20 る。

医薬品分野で、殊に糖尿病の治療及び予防に、また高
脂質血症の治療及び予防に、有用な本発明誘導体の代表

例としては、下記一般式（1'）で表わされるものを例示できる。

一般式（1'）：

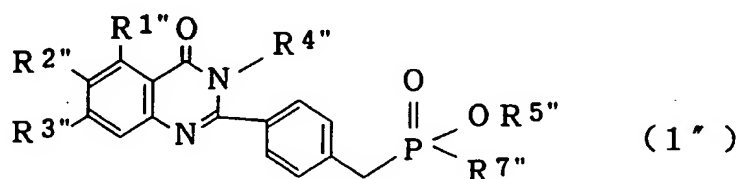


〔式中、 $R^{1'}$ は水素原子又はハロゲン原子を、 $R^{2'}$ は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルコキシ基を、 $R^{3'}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、フェニルスルホニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、アミノ基又は低級アルコキシ基を、 $R^{4'}$ はフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキニル基、ベンゾイル低級アルキル基、アミノ基、ジ低級アルカノイルアミノ基、フェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンジリデンアミノ基又はピリジルメチリデンアミノ基を、 $R^{5'}$ は低級アルキル基を、 $R^{6'}$ は水素

原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を、 $R^{1'}$ は低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、フェニル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基又はフェニル低級アルキルアミノ基を、 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ はそれぞれ酸素原子又はイオウ原子を、 A' は酸素原子又は単結合をそれぞれ示し、 Z' は A' が酸素原子の場合エチレン基を、 A' が単結合の場合メチレン基をそれぞれ示す。]

上記一般式 (1') で表わされる誘導体の内で特に好ましいものとしては、下記一般式 (1'') で表わされるものを例示できる。

一般式 (1'') :



[式中、 $R^{1'}$ は水素原子又はハロゲン原子を、 $R^{2'}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、 $R^{3'}$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、 $R^{4'}$ は低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキニル基、ピリジルメチリデンアミノ基

又は低級アルケニル基を、 $R^{5'}$ は低級アルキル基を、 $R^{7'}$ は低級アルコキシ基、フェニル基又はフェニル低級アルキルアミノ基を、それぞれ示す。]

該一般式(1')で表わされる誘導体中の好ましい例
5 を挙げれば、次の通りである。

(a) $R^{1'}$ が水素原子であり、 $R^{2'}$ がハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルコキシ基であり、 $R^{3'}$ が水素原子又は低級アルコキシ基であり、 $R^{4'}$ が低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は低級アルケニル基であり、
10 $R^{7'}$ が低級アルコキシ基である誘導体。

(b) $R^{2'}$ が水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^{3'}$ が水素原子、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子であり、 $R^{4'}$ が低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキニル基又はピリジルメチリデンアミノ基である誘導体。
15

(c) $R^{2'}$ が水素原子であり、 $R^{3'}$ が水素原子又はハロゲン原子である上記(b)に記載の誘導体。

(d) $R^{1'}$ が水素原子、 $R^{3'}$ がハロゲン原子であり、 $R^{7'}$ が低級アルコキシ基又はフェニル低級アルキルアミノ基である上記(c)に記載の誘導体。
20

上記(a)で示される誘導体は、特に高脂質血症治療及び予防剤の有効成分として好適であり、(b)～(d)

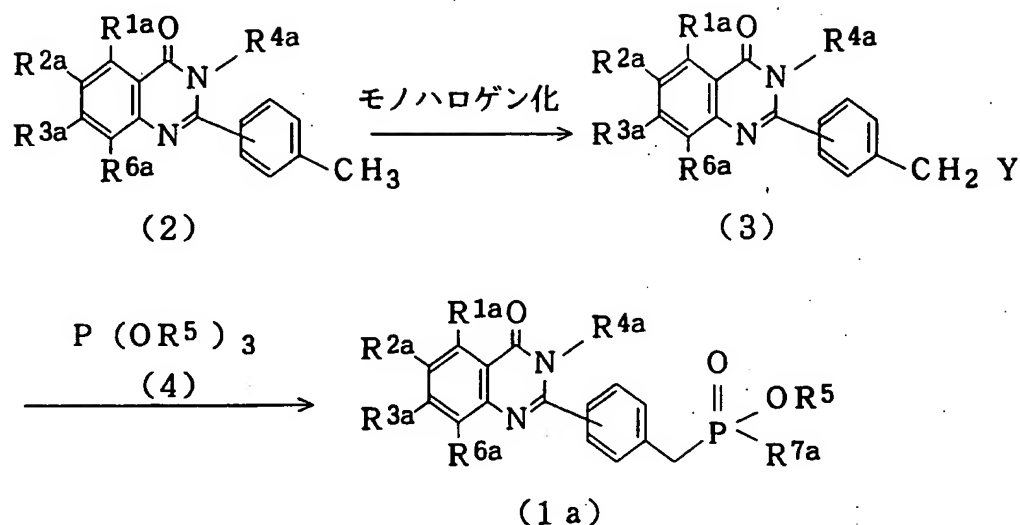
で示される誘導体は、特に糖尿病治療及び予防剤の有効成分として好適である。

本発明誘導体中、最も好ましいものとしては、ジエチル 4-(7-クロロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル)ベンジルホスホナート、ジエチル 4-(7-ブロモ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル)ベンジルホスホナート及びエチル [4-(7-クロロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル)ベンジル]-N-ベンジルアミドホスホナートを例示でき、この内ではジエチル 4-(7-クロロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル)ベンジルホスホナートが好ましい。

本発明の一般式(1)で表されるホスホン酸ジエステル誘導体は、各種の方法により製造できる。以下、その具体例を反応工程式を挙げて説明する。

1 2

[反応工程式-1]

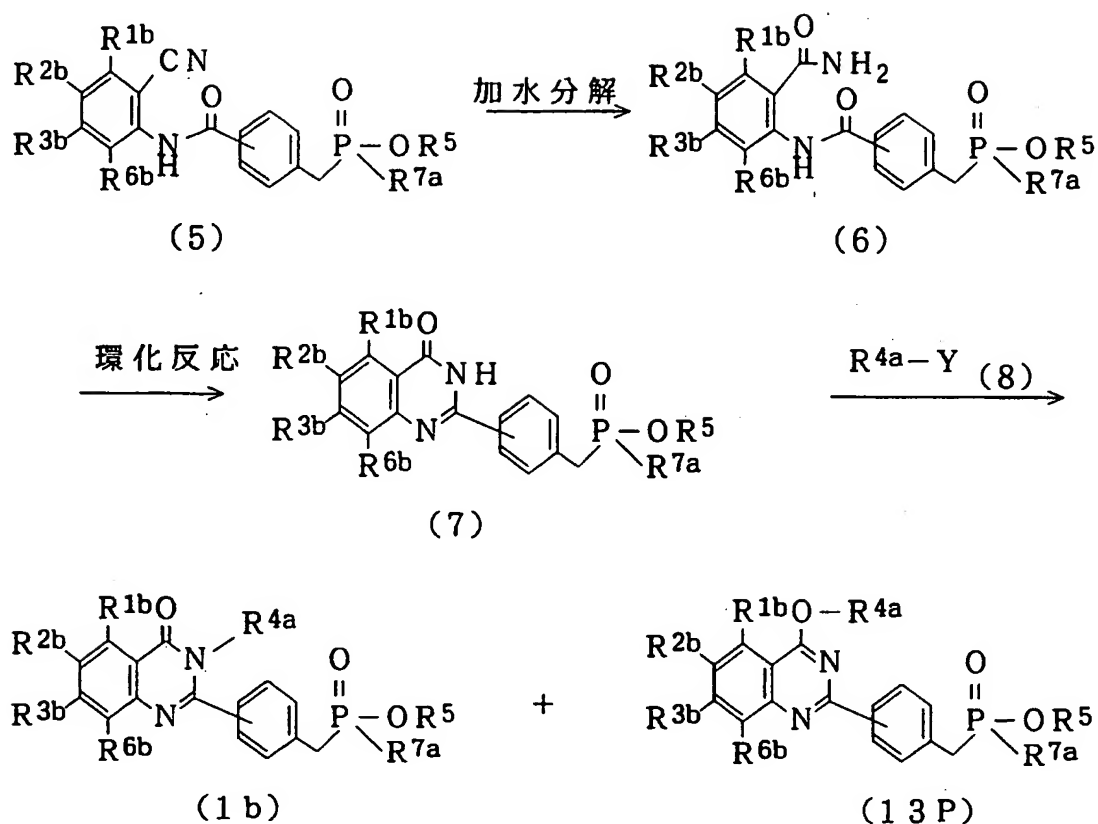


〔式中、 R^5 は前記に同じ。 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及び R^{6a} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基又はハロゲン置換低級アルキル基を、 R^{4a} はフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ低級アルキル基又はベンゾイル低級アルキル基を、 Y はハロゲン原子を、それぞれ示し、 R^{7a} は OR^5 と同一基を示す。〕

反応工程式-1における、2-(トルイル)-4(3H)-キナゾリノン誘導体(2)のモノハロゲン化反応

- は、例えばベンゼン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、過酸化ベンゾイル、 α , α' -アゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、tert-ブチルヒドロパーオキシド等の触媒の存在下、N-ブロモコハク酸イミド (NBS)、
5 N-クロロコハク酸イミド (NCS)、臭素等のハロゲン化剤を用いて実施できる。該ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (2) に対して通常等モル量～約 1.1 倍モル量程度で、反応は約 50℃～溶媒の還流温度条件下に約 1～20 時間を要して行ない得る。
- 10 上記で得られるベンジルハライド誘導体 (3) と亜リン酸トリアルキルエステル (4) との反応は、無溶媒又は反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば低級アルコール類、芳香族或いは脂肪族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の不活性溶媒中で、好ましくは無溶媒で行なわれる。亜リン酸トリアルキルエステル (4) の使用量は、化合物 (3) に対して等モル量～約 10 倍モル量程度とされるのがよい。反応温度は約
15 130～180℃程度が好ましく、反応時間はベンジルハライド誘導体 (3) の種類により異なるが、通常約
20 0.5～3 時間程度である。

[反応工程式-2]



[式中、R^{4a}、R⁵、R^{7a}及びYは前記に同じ。R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}及びR^{6b}は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基又はハロゲン置換低級アルキル基を、それぞれ示す。]

反応工程式-2における、ニトリル化合物(5)の加水分解反応は、無溶媒又はテトラヒドロフラン(THF)、メタノール、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基触媒の存在

下、約10～30%濃度の過酸化水素水を用いて実施できる。過酸化水素水の使用量は、通常化合物(5)に対して等モル量～約10倍モル量とし、塩基触媒の使用量は、化合物(5)に対して等モル量～少過剰量とするのが一般的で、反応は室温～溶媒の還流温度条件下で約2
5 ～20時間を要して行ない得る。

得られたカルバモイル誘導体(6)の環化反応は、低級アルコール、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの約1
10 ～6規定程度の水溶液を用いて実施できる。該アルカリは、化合物(6)に対して等モル量～少過剰量用いられるのが好ましく、反応は室温～溶媒の還流温度条件下で約1～10時間を要して行ない得る。

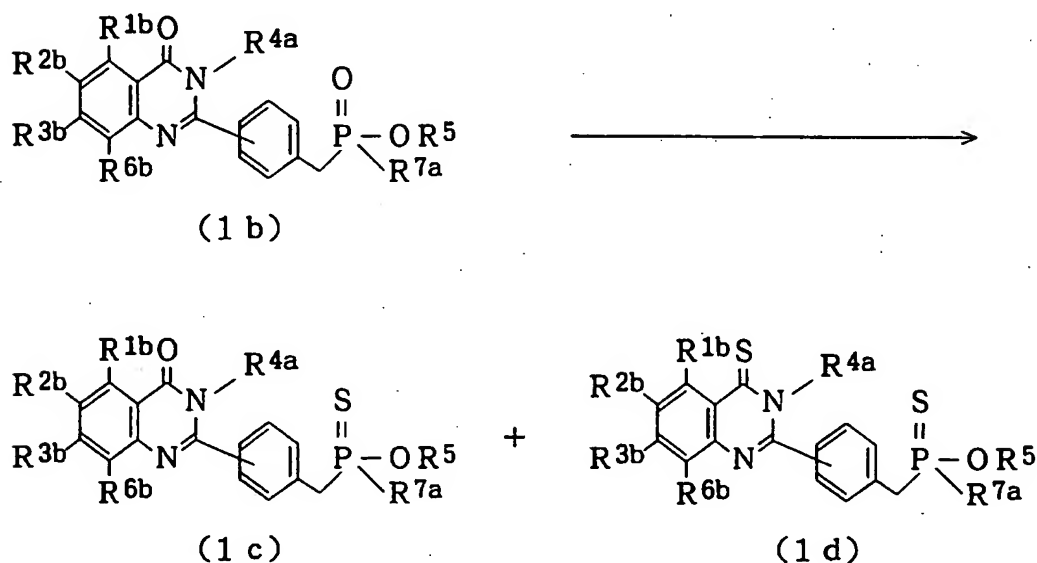
得られた環化体(7)とアルキルハライド誘導体(8)
15 との反応は、THF、低級アルコール、1,4-ジオキサン、DMF等の不活性溶媒中、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下に行ない得る。該塩基の使用量は化合物(7)に対して等モル量～少過剰量とし、反応温度は約0～60℃
20 程度が好ましく、通常約0.5～10時間程度で反応は完了し、かくして本発明化合物(1b)を収得できる。

尚、上記反応によれば副生成物として化合物(13P)

が得られる場合がある。

また、上記反応工程式－２において原料として用いられる化合物（５）は、例えば米国特許第４８２２７８０号明細書に記載の方法により得ることができる。

[反応工程式－３]



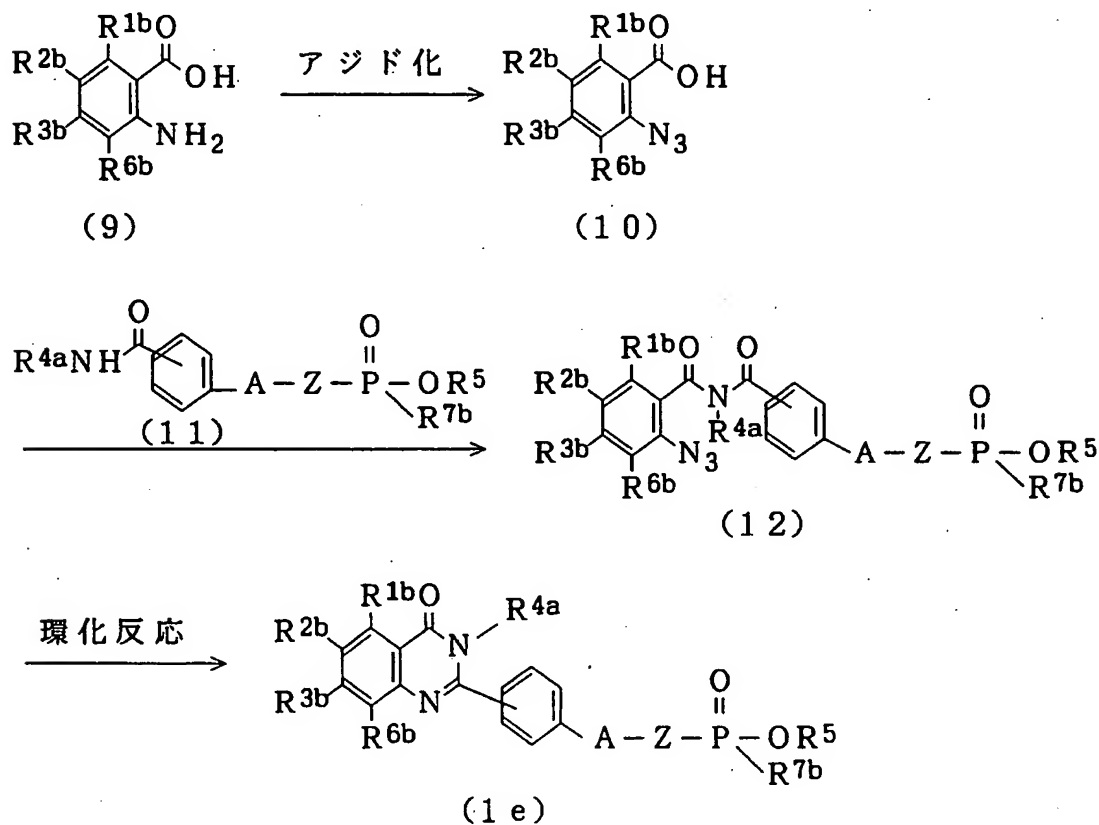
〔式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{6b} 及び R^{7a} は前記に同じ。〕

反応工程式－３に示すように、本発明化合物（１ｂ）は、ローソン試薬〔２，４－ビス（４－メトキシフェニル）－１，３－ジチア－２，４－ジホスフェタン－２，４－ジスルフィド〕、五硫化リン等の含硫試薬を用いてこれを処理することにより化合物（１ｃ）及び化合物（１ｄ）に変換できる。該変換処理は、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、化

化合物(1b)に対して約2倍当量の含硫試薬を用いて、
溶媒の還流温度条件下に約2～10時間を要して実施す
ることができる。

上記によれば、化合物(1c)及び化合物(1d)は
5 混合物として得られ、これらは後述する通常分離精製
手段により、容易に単離することができる。

[反応工程式-4]



〔式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{6b} 、 A 及び
 Z は前記に同じ。 R^{7b} は低級アルコキシ基、フェニル
基又はフェニル環上にハロゲン原子を有することのあ

るフェニル低級アルコキシ基を示す。]

反応工程式-4に示す、2-アミノ安息香酸誘導体
(9)のアジド化反応は、塩酸、臭化水素酸等の約2～
6規定程度の酸性水溶液中、該誘導体(9)と、これに
5 対して等モル量～約1.2倍モル量の亜硝酸ナトリウム、
亜硝酸カリウム等の亜硝酸塩とを反応させた後、反応生
成物に等モル量～約1.1倍モル量のアジ化ナトリウム、
アジ化カリウム等のアジ化物を反応させることにより実
施できる。之等の反応は、いずれも約0℃～室温の条件
10 下に約10～20分間を要して実施できる。

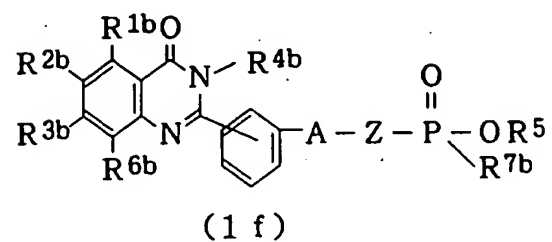
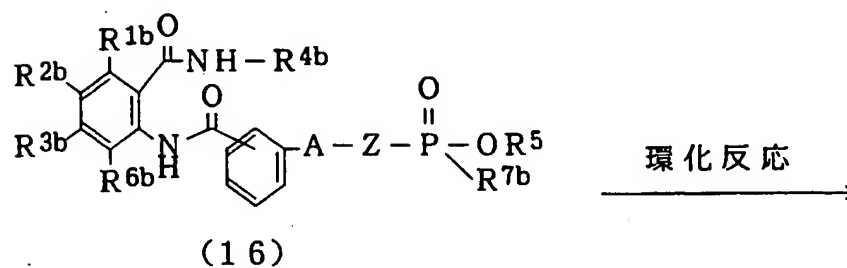
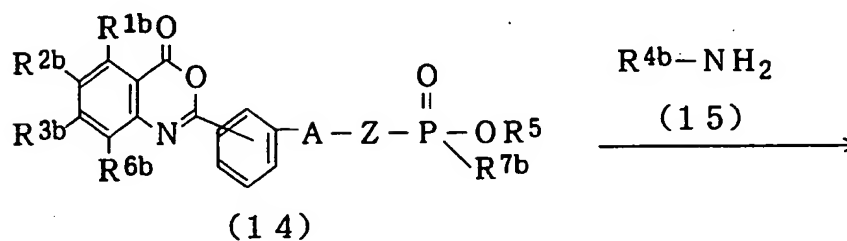
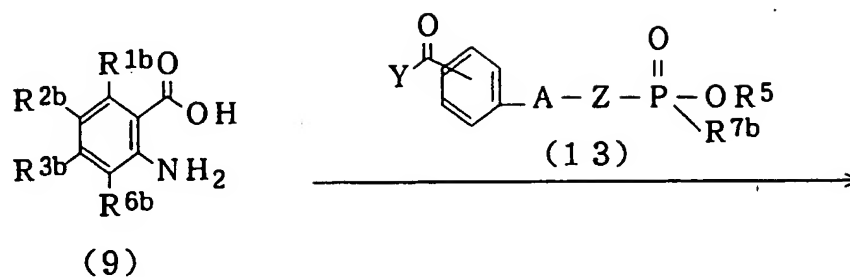
得られるアジド誘導体(10)を、無溶媒又は芳香族
もしくは脂肪族炭化水素類、DMF等の溶媒中、好まし
くは無溶媒下に、塩化チオニル、オキサリルクロリド等
のクロル化剤と反応させて酸クロリドとし、これにベン
15 ジルホスホン酸誘導体(11)を反応させることにより
イミド誘導体(12)が得られる。

上記酸クロリドを得る反応は、化合物(10)に対し
て等モル量～約10倍モル量程度のクロル化剤を用いて、
約50℃～溶媒の還流温度程度の温度下に実施でき、反
20 応時間はクロル化剤の種類により異なるが、通常約1～
2時間程度とされるのがよい。また得られる酸クロリド
と化合物(11)との反応は、ベンゼン、キシレン、四

塩化炭素等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下に実施できる。該反応における化合物(11)及び塩基の使用量は、化合物(10)に対してそれぞれ等モル量～約
5 1.2倍モル量程度とされ、反応温度は室温～溶媒の還流温度程度が好ましく、反応時間は通常約2～20時間程度である。

上記で得られるイミド誘導体(12)の環化反応は、不活性ガス雰囲気下、例えば芳香族もしくは脂肪族炭化
10 水素類等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、トリアルキルもしくはトリアリールホスフィンの存在下で行ない得る。トリアルキルもしくはトリアリールホスフィンの使用量は、化合物(12)に対して等モル量～約1.1倍モル量程度とされるのがよく、反応温度は約0℃～室
15 温程度が好ましく、反応は通常約0.5～3時間程度で終了する。

[反応工程式-5]



[式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 A 、 Y 及び Z は前記に同じ。 R^{4b} はフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケ

2 1

ニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキニル基又は
ベンゾイル低級アルキル基を示す。]

反応工程式-5において、2-アミノ安息香酸誘導体
5 (9) と酸ハロゲン化物(13)との反応は、不活性溶
媒中、脱酸剤の存在下で実施できる。不活性溶媒として
は、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテ
ル等の芳香族炭化水素乃至脂肪族炭化水素類やジエチル
エーテル等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケト
10 ン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、ク
ロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等の
ハロゲン化炭化水素類等を使用できる。また脱酸剤とし
ては、例えばトリエチルアミン、N, N-ジエチルアニ
リン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチル
15 アミノピリジン等のアミン類を好適に利用できる。反応
は、一般に0℃～室温付近の温度条件下に0.5～10
時間程度を要して行ない得る。更に必要に応じて、クロ
ロギ酸メチル、クロロギ酸エチル等のハロギ酸エステル
及び無水酢酸、無水プロピオン酸等の酸無水物もしくは
20 塩化チオニルを反応系内に添加して、上記脱酸剤の存在
下に、0℃～室温付近にて、0.5～10時間程度追加
反応させることもできる。尚、上記において、2-アミ

2 2

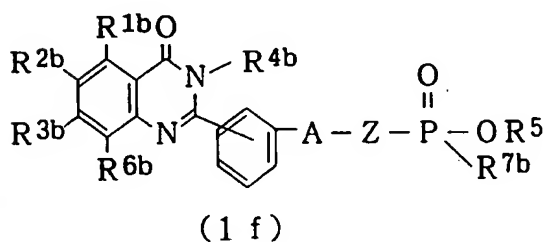
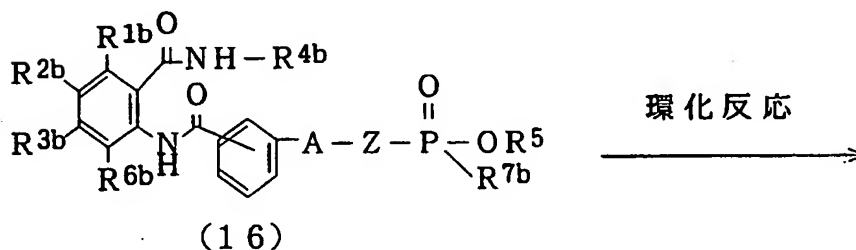
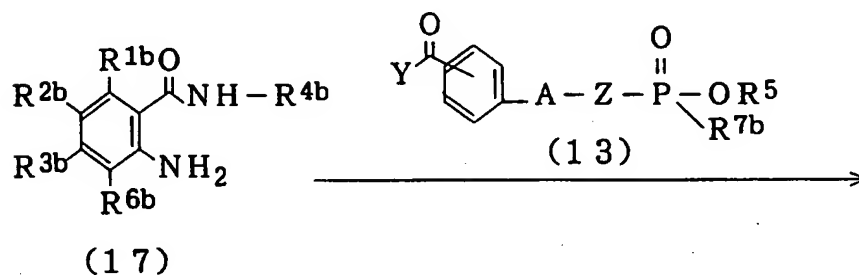
ノ安息香酸誘導体（9）に対する酸ハロゲン化物（13）の使用割合は、上記追加反応を行なう場合は等モル量～少過剰量とするのがよく、追加反応を行なわせない場合は約2～2.2倍モル量程度とするのがよい。また脱酸
5 剤の使用量は、いずれの場合も2-アミノ安息香酸誘導体（9）に対して、2倍モル量～過剰量とするのがよい。

次に、上記反応により得られる化合物（14）は、これに等モル量～過剰量のアミン（15）を反応させることにより化合物（16）に変換できる。該反応は、無溶
10 媒又はTHF、メタノール、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、0℃～室温付近の温度条件下に、0.5～10時間を要して行ない得る。

得られる化合物（16）を環化反応させることにより本発明化合物（1f）を収得できる。該環化反応は、不
15 活性溶媒中ケイ素化合物及び塩基の存在下に実施できる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲ
20 ン化炭化水素類等を使用できる。ケイ素化合物としては、クロロトリメチルシラン、クロロトリエチルシラン、クロロブチルジメチルシラン、クロロエチルジメチルシラ

ン等を使用できる。また塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類を好適に使用し得る。上記ケイ素化合物及び塩基の使用割合は、化合物(16)に対してそれぞれ等モル量～過剰量とするのがよく、反応は通常室温～還流温度付近で、0.5～10時間程度で完了する。

[反応工程式-6]



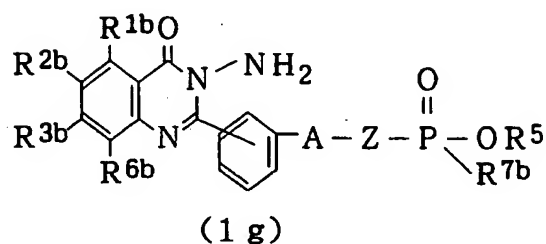
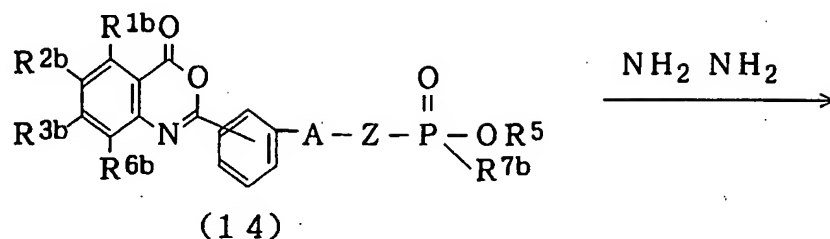
[式中、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R⁵、R^{6b}、R^{7b}、

A、Y及びZは前記に同じ。]

反応工程式-6において、化合物(17)と酸ハロゲン化物(13)との反応は、不活性溶媒中、脱酸剤の存在下で実施できる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族炭化水素乃至脂肪族炭化水素類やジエチルエーテル等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等を使用できる。また脱酸剤としては、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類を好適に利用できる。酸ハロゲン化物(13)の使用量は、化合物(17)に対して等モル量～少過剰量とし、脱酸剤の使用量は、化合物(17)に対して等モル量～過剰量とするのがよい。反応は、一般に0℃～室温付近の温度条件下に0.5～10時間程度を要して行ない得る。

得られる化合物(16)は、反応工程式-5に示した環化反応によって、本発明化合物(1f)に変換できる。

[反応工程式-7]

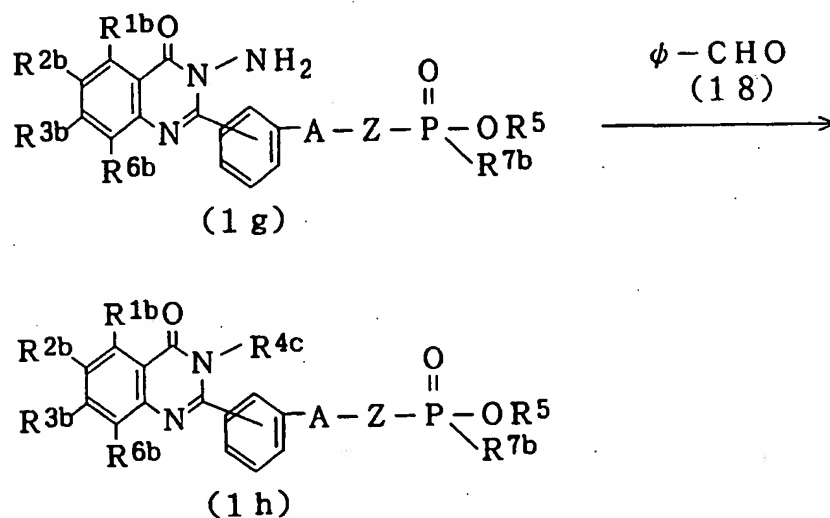


[式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、A及びZは前記に同じ。]

反応工程式-7に示すように、化合物(14)をヒドラジンを用いて処理することにより本発明化合物(1g)を得ることができる。該処理反応は、無溶媒又はTHF、メタノール、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下に行ない得る。ヒドラジンの使用量は、化合物(14)に対して等モル量～2倍モル量とし、塩基の使用量は化合物(14)に対して等モル量～過剰量とするのがよく、反応は、一般に室温～還流温度付近に

て、2～20時間程度を要して行ない得る。尚、上記化合物(14)は、反応工程式-5における中間体である。

[反応工程式-8]

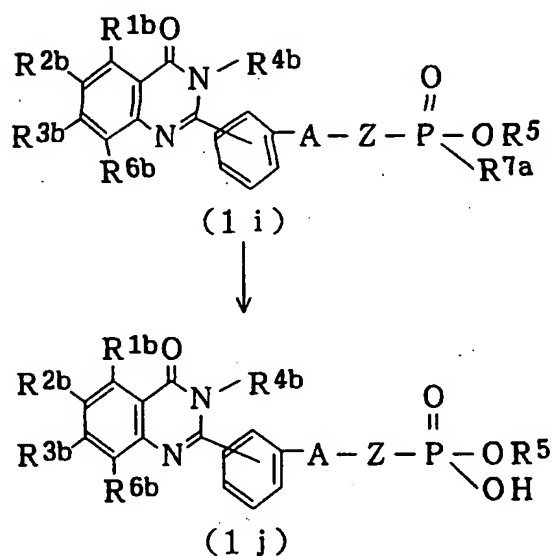


〔式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、A及びZは前記に同じ。 ϕ は低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基又はピリジル基を、 R^{4c} はフェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンジリデンアミノ基又はピリジルメチリデンアミノ基をそれぞれ示す。〕

反応工程式-8に示す通り、本発明化合物(1g)とアルデヒド(18)との反応により、本発明化合物(1h)を収得できる。該反応は、無溶媒又はTHF、メタノール、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、濃塩酸、濃硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の微

量存在下に、等モル量～1.2倍モル量程度のアルデヒド(18)を用いて実施される。反応温度は室温～還流温度付近、反応時間は2～30時間程度とされるのがよい。

[反応工程式-9]

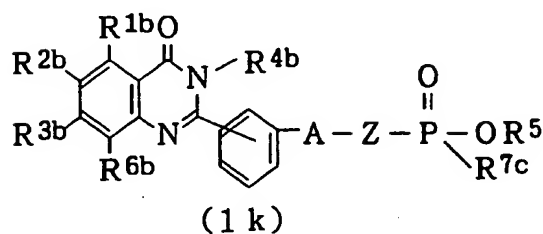
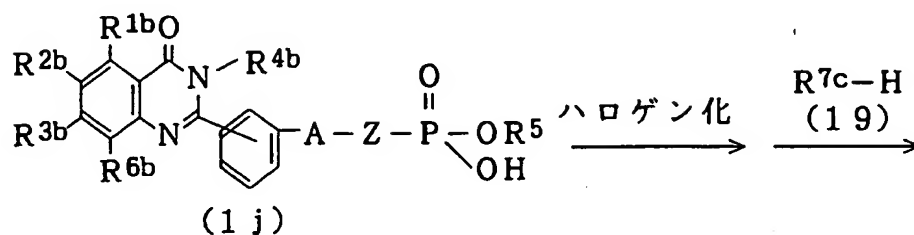


〔式中、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R⁵、R^{6b}、R^{7a}、
A及びZは前記に同じ。〕

反応工程式-9に示す方法によれば、化合物(1i)を臭化リチウム、塩化リチウム、ヨウ化リチウム等のハロゲン化リチウムと反応させ、後処理段階で塩酸、硫酸等の鉱酸水溶液で処理することにより、部分加水分解された目的化合物(1j)を得ることができる。該反応は、アセトニトリル、DMF等の不活性溶媒中、5倍モル量

以上のハロゲン化リチウムを用い、室温～還流温度付近で、10～100時間程度を要して実施できる。

[反応工程式-10]



[式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{6b} 、A及びZは前記に同じ。 R^{7c} はフェニル低級アルキルアミノ基又はフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示す。]

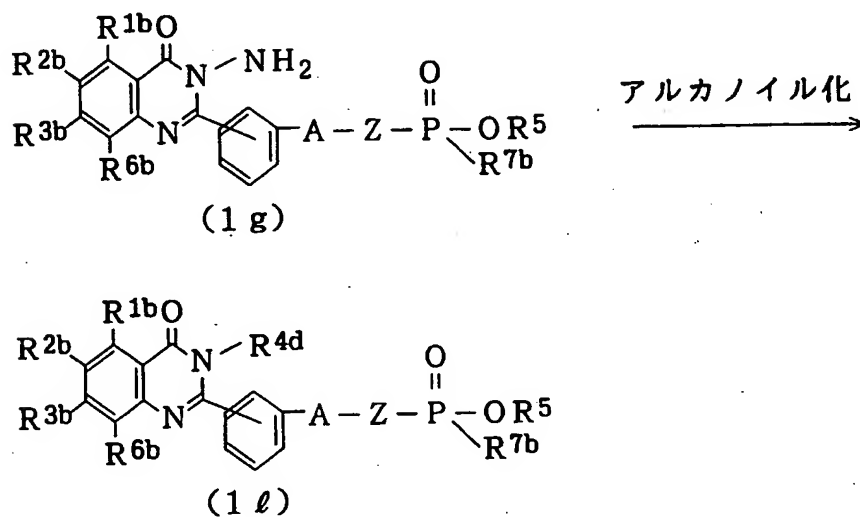
反応工程式-10によれば、化合物(1j)をハロゲン化後、化合物(19)と反応させることにより化合物(1k)を得ることができる。

上記ハロゲン化反応は、無溶媒又はジクロロメタン、クロロホルム、DMF等の不活性溶媒中、塩化チオニル、五塩化リン等のハロゲン化剤を化合物(1j)に対して等モル量～1.2倍モル量程度用い、室温～還流温度付

近で、0.5～2時間程度を要して実施できる。

次に、上記で得られる反応液中に、化合物(19)及びピリジン、トリエチルアミン、ジアザビスクロ〔5, 4, 0〕ウンデカー7-エン(DBU)等の塩基をそれぞれ出発原料に化合物に対して等モル量～10倍モル量程度加え、0℃～室温下で1～20時間程度反応させることにより、所望の化合物(1k)を得ることができる。

[反応工程式-11]



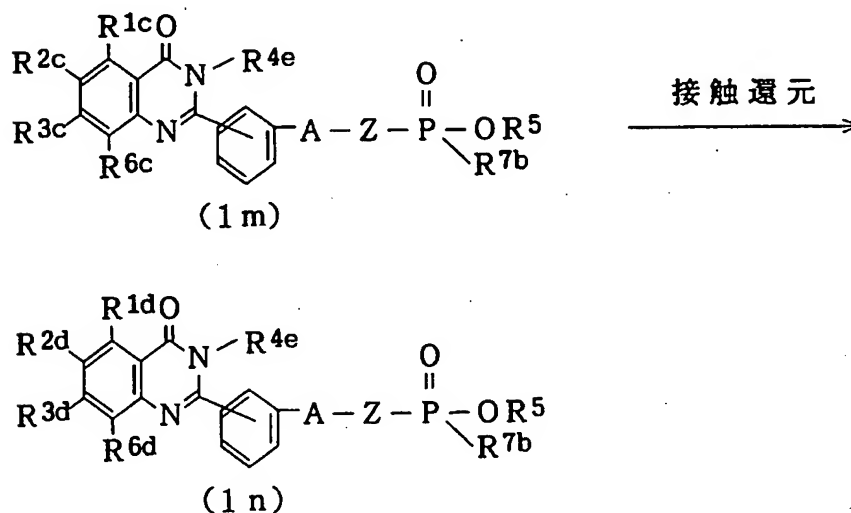
[式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、A及びZは前記に同じ。 R^{4d} はジ低級アルカノイルアミノ基を示す。]

反応工程式-11に示すように、化合物(1g)をアルカノイル化すれば化合物(1l)を得ることができる。

該反応は、無溶媒又はピリジン、ルチジン、DMF、

DMA等の不活性溶媒中、アルカノイル化剤を用いて実施できる。アルカノイル化剤としては、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサン酸、無水ヘプタン酸等の酸無水物又は塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ブチリル、塩化バレリル、塩化ヘキサノイル、塩化ヘプタノイル等の酸ハロゲン化物を使用できる。之等は通常化合物(1g)に対して1~10当量程度用いられるのがよい。反応は、室温~100℃程度で3~30時間程度にて完結する。

[反応工程式-12]

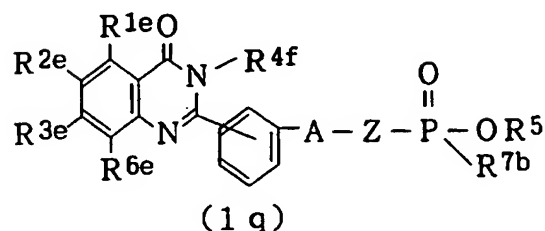
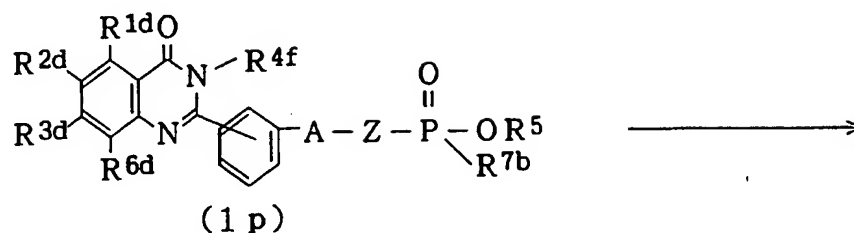


〔式中、 R^5 、 R^7b 、A及びZは前記に同じ。 R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及び R^{6c} は、之等のうちの少なくとも一つがニトロ基であり、他は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又

はシアノ基を示し、 R^{4e} はフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基又はベンゾイル低級アルキル基を示す。また R^{1d} 、 R^{2d} 、 R^{3d} 及び R^{6d} は、 R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及び R^{6c} のうちのニトロ基に対応する基がアミノ基である他は之等各基と同一基を示す。]

- 10 反応工程式-12に示すように、化合物(1m)を接触還元することにより化合物(1n)を得ることができる。該反応は、化合物(1m)をメタノール、エタノール、酢酸エチル等の不活性溶媒中、パラジウム-炭素、酸化白金等の触媒の存在下に、水素ガスと共に、室温で
- 15 10分～2時間程度攪拌することにより実施できる。

[反応工程式-13]



[式中、 R^{1d} 、 R^{2d} 、 R^{3d} 、 R^5 、 R^{6d} 、 R^{7b} 、A及びZは前記に同じ。 R^{4f} はフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基又はベンゾイル低級アルキル基を示し、 R^{1e} 、 R^{2e} 、 R^{3e} 及び R^{6e} は、 R^{1d} 、 R^{2d} 、 R^{3d} 及び R^{6d} のうちのアミノ基に対応する基がベンゾイルアミノ基又はフェニルスルホニルアミノ基である他は、之等と同一基を示す。]

反応工程式-13に示すように、化合物(1p)は、これをピリジン、ルチジン、トリエチルアミン等の不活性溶媒中、塩化ベンゼンスルホン等のベンゼンスルホ

3 3

ニルハライド又は塩化ベンゾイル等のベンゾイルハライドと反応させることにより、化合物（1 q）に変換することができる。該反応におけるベンゼンスルホニルハライド及びベンゾイルハライドの使用量は、化合物（1 p）
5 に対して1～3倍モル量程度とされるのがよく、反応は0℃～室温付近の温度下に30分～24時間程度を要して実施できる。

上記各工程で得られる目的化合物もしくは本発明化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該
10 手段としては、例えば、吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

本発明化合物を有効成分とする医薬製剤は、通常該有効成分化合物と共に製剤担体を用いて一般的な医薬製剤
15 組成物の形態とされ実用される。該製剤担体としては製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤乃至賦形剤を例示でき、之等は得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用できる。

20 上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプ

セル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、
5 デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、
ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、
プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、
ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシ
10 プロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル
ピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナ
トリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低
置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、
アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭
酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオ
15 キシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫
酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活
性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等
の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸
ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の
20 保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コ
ロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸
塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を

3 5

使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。

- 5 丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。
- 10 坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

- カプセル剤は常法に従い通常本発明の有効成分化合物
- 15 を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

- 本発明化合物を含む液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチ
- 20 ルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタ

ン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖、グリセリン等を医薬薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

- 5 更に、上記各種形態の医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

- 上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に
10 応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

- 15 上記医薬製剤中に含有されるべき一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1～70重量%程度含有されるものとするのがよい。また該医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常
20 有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.05～100mg程度とするのがよく、該製

剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げ、次いで本発明化合物につき行なわれた薬理試験例及び本発明化合物を利用した製剤例を挙げる。

実施例1

ジエチル 4 - (3 - フェニル - 4 (3 H) - キナゾリ
ノン - 2 - イル) ベンジルホスホナートの製造

10 2 - (4 - メチルフェニル) - 3 - フェニル - 4 (3
H) - キナゾリノン 0. 62 g、N - ブロモコハク酸イ
ミド (NBS) 0. 39 g 及び過酸化ベンゾイル
0. 05 g を、ベンゼン 20 ml に懸濁させ、10 時間
加熱還流した。反応混合物中に水 50 ml を加え、クロ
15 ロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水硫
酸ナトリウム上で乾燥した後、溶媒を減圧留去して、2
- (4 - ブロモメチルフェニル) - 3 - フェニル - 4
(3 H) - キナゾリノンの淡黄色粗結晶を得た。

該粗結晶を亜リン酸トリエチルエステル 3 ml に懸濁
20 させ、150℃で1時間加熱攪拌した。過剰の亜リン酸
トリエチルエステルを減圧留去した後、残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (溶出液…クロロホルム :

酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、得られた粗結晶をベンゼン - n - ヘキサンより再結晶して、標記化合物の無色結晶 0.45 g を得た。

得られた化合物の構造及び物性 (融点) を、第 1 表に示す。

実施例 2

ジエチル 4 - (3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナートの製造

THF 100 ml 中に、ジエチル 4 - [N - (2 - シアノフェニル) カルバモイル] ベンジルホスホナート 11.2 g を溶かし、氷水で冷却した。これに水酸化ナトリウム 1.2 g を含む 30% 過酸化水素水 50 ml 溶液を滴下し、滴下終了後、16 時間室温で攪拌した。反応混合液中に飽和食塩水 50 ml を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール 150 ml と 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml に溶かし、6 時間室温で攪拌した。反応混合液中に飽和食塩水 150 ml を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。残渣を塩化メチレン - ジエチルエーテルより再結晶して、ジエチル 4 - (4 - ヒドロキシキナゾ

リン-2-イル) ベンジルホスホナートの無色結晶

5.9 gを得た。

無水メタノール100ml中に、ジエチル 4-(4-ヒドロキシキナゾリン-2-イル) ベンジルホスホナート5.9g、カリウムtert-ブトキシド1.8g及びヨウ化メチル2.3gを懸濁させ、40℃で16時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…塩化メチレン:メタノール=100:1)で精製し、得られた粗結晶を塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶して、標記化合物の無色結晶3.0gを得た。

得られた化合物の構造及び物性(融点)を第1表に示す。

実施例3~23

15 実施例2と同様にして、第1表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性(融点)を第1表に併記する。

実施例24及び25

20 ジエチル 4-(5-フルオロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル) ベンジルチオホスホナート及びジエチル 4-(5-フルオロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリンチオン-2-イル) ベンジルチオ

ホスホナートの製造

実施例 3 で得られた化合物 3.9 g と ローソン 試薬 4.5 g をトルエン 50 ml 中に懸濁させ、2 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…塩化メチレン）で精製し、ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶した。

かくして後の画分よりジエチル 4-（5-フルオロ-3-メチル-4（3H）-キナゾリノン-2-イル）ベンジルチオホスホナートの淡黄色結晶 0.5 g を得た（実施例 24）。

また前の画分よりジエチル 4-（5-フルオロ-3-メチル-4（3H）-キナゾリンチオン-2-イル）ベンジルチオホスホナートの黄色結晶 0.8 g を得た（実施例 25）。

得られた各化合物の構造及び物性（融点）を第 1 表に示す。

実施例 26

ジエチル 4-（7-クロロ-3-メチル-4（3H）-キナゾリノン-2-イル）ベンジルホスホナートの製造

濃塩酸 60 ml と蒸留水 60 ml 中に、2-アミノ-

41

4-クロロ安息香酸 5.2 g を懸濁させ、氷冷した。これに 1.1 M 亜硝酸ナトリウム水溶液 30 ml を滴下した。更に、飽和酢酸ナトリウム水溶液 60 ml 中にアジ化ナトリウム 2.0 g を溶かした液を反応混合物中に加え、析出した褐色沈殿を濾取し、2-アジド-4-クロロ安息香酸 3.6 g を得た。

塩化チオニル 11.9 g 中に、2-アジド-4-クロロ安息香酸 2.0 g を懸濁させ、80℃で1時間加熱還流した。反応終了後、未反応の塩化チオニルを減圧留去した。残渣をベンゼン 50 ml に溶かし、ジエチル 4-(N-メチルカルバモイル)ベンジルホスホナート 2.9 g とトリエチルアミン 1.0 g を加えて、80℃で15時間加熱還流した。反応終了後、沈殿を濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…クロロホルム）で精製し、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶してイミド体の無色結晶 1.2 g を得た。

キシレン 10 ml 中に、イミド体 0.9 g とトリフェニルホスフィン 0.5 g を溶かし、窒素雰囲気下、1時間室温で攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をジエチルエーテルより再結晶して、目的物の無色結晶 0.8 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融

4 2

点)を第1表に示す。

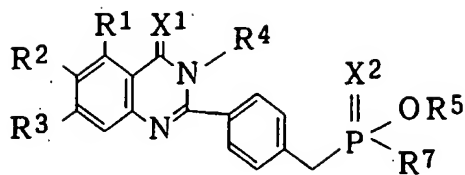
実施例 2 7 ~ 4 2

実施例 2 と同様にして、第 2 表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 2 表
5 に併記する。

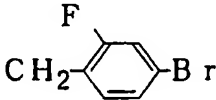
実施例 4 3 及び 4 4

実施例 1 と同様にして、第 2 表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 2 表に併記する。

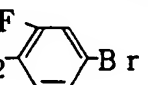
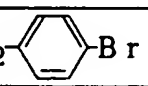
第 1 表



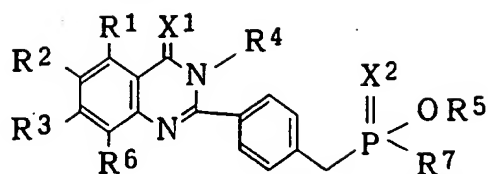
Et : エチル基、iPr : イソプロピル基、Ph : フェニル基

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	OR ⁵ =R ⁷	X ¹	X ²	融 点 (°C)
1	H	H	H	Ph	OEt	O	O	156. 0~ 156. 5
2	H	H	H	CH ₃	OEt	O	O	128~129
3	F	H	H	CH ₃	OEt	O	O	155~156
4	F	H	H	CH ₂ Ph	OEt	O	O	96~ 97
5	Cl	H	H	CH ₃	OEt	O	O	135~136
6	H	Br	H	CH ₃	OEt	O	O	99 (分解)
7	H	Br	H	Et	OEt	O	O	77~ 78
8	H	Br	H	CH ₂ CH=CH ₂	OEt	O	O	65~ 66
9	H	Br	H	CH ₂ Ph	OEt	O	O	120~121
10	H	Br	H		OEt	O	O	106~107

第 1 表 (続 き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	OR ⁵ =R ⁷	X ¹	X ²	融 点 (°C)
11	H	Br	H	CH ₂ CO ₂ H	OE t	O	O	170 (分解)
12	H	Br	H	CH ₂ CO ₂ Et	OE t	O	O	149~150
13	H	Br	H	CH ₃	O-iPr	O	O	123~124
14	H	NO ₂	H	CH ₃	OE t	O	O	126~127
15	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	O	O	193~194
16	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OE t	O	O	147~148
17	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ Ph	OE t	O	O	149~150
18	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂  Br	OE t	O	O	135~136
19	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂  Br	OE t	O	O	103~104
20	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CO ₂ H	OE t	O	O	220 (分解)
21	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	O-iPr	O	O	166~167
22	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ Ph	O-iPr	O	O	103~104
23	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	O-iPr	O	O	165~166
24	F	H	H	CH ₃	OE t	O	S	142~143
25	F	H	H	CH ₃	OE t	S	S	139~140
26	H	H	Cl	CH ₃	OE t	O	O	142~ 142.5


第 2 表



Et : エチル基, Ph : フェニル基

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	OR ⁵ =R ⁷	R ⁶	X ¹	X ²	融 点 (°C)
27	H	H	NO ₂	CH ₃	OE t	H	O	O	125. 5~ 126. 5
28	H	H	Br	CH ₃	OE t	H	O	O	149. 5~ 150. 5
29	H	H	OCH ₃	CH ₃	OE t	Br	O	O	155~ 156
30	H	H	CF ₃	CH ₃	OE t	H	O	O	51~ 52
31	H	H	F	CH ₃	OE t	H	O	O	83~ 84
32	H	H	H	CH ₃	OE t	OCH ₃	O	O	99~ 100. 5
33	H	H	Cl	CH ₂ Ph	OE t	H	O	O	88~ 89
34	H	H	Cl	CH ₂ COOH	OE t	H	O	O	232 (分解)
35	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OE t	OCH ₃	O	O	97~ 98

第 2 表 (続 き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	OR ⁵ =R ⁷	R ⁶	X ¹	X ²	融 点 (°C)
36	H	I	H	CH ₃	OE t	H	O	O	143~ 144
37	H	H	Cl	C ₂ H ₅	OE t	H	O	O	115~ 117
38	H	H	Cl		OE t	H	O	O	85~ 87
39	H	H	Cl	CH ₂ OCH ₃	OE t	H	O	O	123~ 124
40	H	H	Cl	CH ₂ C≡CH	OE t	H	O	O	143~ 146
41	H	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Ph	OE t	H	O	O	113~ 115
42	H	H	Cl	CH ₂ COPh	OE t	H	O	O	130~ 134
43	Br	H	H	CH ₃	OE t	H	O	O	79~ 80
44	H	H	Br	CH ₃	OMe	H	O	O	116~ 117

実施例 45

ジエチル 4-(7-クロロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル)ベンジルホスホナートの製造

5 (工程 1)

4-ジエトキシホスホリルメチル安息香酸 600 g をジクロロメタン 250 ml 及び DMF 250 ml に懸濁させ、これに塩化チオニル 260 g を滴下し、40℃で2時間攪拌した。

- 10 一方、4-クロロアントラニル酸 188 g をピリジン 1200 ml に溶解させ、氷冷攪拌下、この混合物に先の反応混合物溶液をゆっくり滴下した。室温で20時間攪拌後、反応混合物中に蒸留水 1500 ml を加え、析出した沈殿を濾取して、ジエチル 4-(7-クロロ-
- 15 4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-オン-2-イル)ベンジルホスホナート 233 g を得た。

- また濾液を3規定塩酸水溶液及び蒸留水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、ジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、
- 20 上記と同一化合物 102 g を得た。

(工程 2)

上記工程 1 で得られた化合物 102 g を THF 750

48

m l に溶かし、40%メチルアミン水溶液 58 m l を加え、1時間室温で攪拌した。残渣に蒸留水を加え、析出した沈殿を濾取して、ジエチル 4- { [7-クロロ-2-(N-メチルカルバモイル) フェニル] カルバモイル} ベンジルホスホナート 98 g を得た。

(工程3)

工程2で得られた化合物 80 g をトリエチルアミン 221 g とジクロロメタン 2000 m l に溶かし、室温下に攪拌しながらクロロトリメチルシラン 87 g をゆっくり滴下した。滴下終了後、40℃で17時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮し、残渣に1規定塩酸 1000 m l を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、結晶を濾取した。粗結晶をエタノール-水より再結晶して、目的とするジエチル 4-(7-クロロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル) ベンジルホスホナート 88.6 g を得た。

かくして得られた化合物は、実施例26で製造した化合物と同一であることが、融点及び ^1H -NMR スペクトルデータにより確認された。

実施例 46 ~ 51

実施例 4 5 と同様にして、第 3 表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 3 表に示す。

実施例 5 2

- 5 ジエチル 4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナートの製造

(工程 1)

- 4 - ジエトキシホスホリルメチル安息香酸 27.2 g
10 をジクロロメタン 60 ml 及び DMF 2 ml に懸濁させ、これに塩化チオニル 13.1 g を加えて 1 時間還流した。反応終了後、放冷した反応混合物を、2 - (N - メチルカルバモイル) - 5 - クロロアニリン 18.5 g のピリジン 50 ml 及びジクロロメタン 30 ml 溶液中に、氷
15 冷下攪拌しながらゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で 48 時間攪拌し、反応混合物中に水 50 ml を加え、析出した結晶を濾取し、水で充分洗浄後、乾燥して、ジエチル 4 - { [7 - クロロ - 2 - (N - メチルカルバモイル) フェニル] カルバモイル } ベンジルホスホナート
20 ト 23.6 g を得た。

(工程 2)

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、実施例 4 5 に

おける工程 3 と同様の反応を行なって、目的化合物の結晶を得た。

かくして得られた化合物は、実施例 26 及び実施例 45 で製造した化合物と同一であることが、融点及び¹H-NMR スペクトルデータにより確認された。

実施例 53 ~ 56

実施例 52 と同様にして、第 3 表に示す各化合物を合成した。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 3 表に併記する。尚、油状物については¹H-NMR スペクトルデータ（ δ : ppm）を示す。

実施例 57

ジエチル 4-（3-アミノ-7-クロロ-4（3H）-キナゾリノン-2-イル）ベンジルホスホナートの製造

15 ピリジン 200 ml 中に、実施例 45 における工程 1 で得られ化合物 20.0 g 及び抱水ヒドラジン 2.5 g を懸濁させ、16 時間還流した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈し、2N 塩酸、蒸留水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲル
20 カラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1）で精製し、得られた結晶を更に、

ジクロロメタン−ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶 14.1 g を得た。

得られた化合物の構造及び物性（融点）を第3表に示す。

5 実施例 58

ジエチル 4−(3−N−ベンジリデンアミノ−7−クロロ−4(3H)−キナゾリノン−2−イル)ベンジルホスホナートの製造

実施例 56 で得られた化合物 2.0 g、ベンズアルデヒド 1.0 g 及び触媒量の濃塩酸をメタノール 50 ml 中に懸濁させ、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、得られた粗結晶をジクロロメタン−ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶 1.6 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第3表に示す。

実施例 59 及び 60

実施例 58 と同様にして、第3表に示す各化合物を合成した。得られた各化合物の構造及び物性（融点）を第3表に併記する。

20 実施例 61

エチル 4−(7−クロロ−3−メチル−4(3H)−キナゾリノン−2−イル)ベンジルホスホナートの製造

5 2

実施例 26 で得られた化合物 70 g をアセトニトリル 800 ml に溶かし、塩化リチウム 118 g を加え、3 日間還流した。反応終了後、沈殿を濾取し、蒸留水 2.5 l に溶かし、2 N 塩酸を加えて酸性とし、析出した結晶を濾取後乾燥して、目的化合物の結晶 58 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 3 表に示す。

実施例 6 2

エチル [4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジル] - N - ベンジル アミドホスホナートの製造

実施例 6 1 で得られた化合物 0.50 g、DMF 1 ml 及び塩化チオニル 0.15 g をジクロロメタン 10 ml に懸濁させ、3 時間還流した。反応終了後放冷し、そこにベンジルアミン 0.14 g 及び DBU 0.58 g のジクロロメタン 10 ml 溶液を滴下した後、室温で 18 時間攪拌した。反応後、有機層を希塩酸、蒸留水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：メタノール = 30 : 1）で精製し、更に、酢酸エチル - n - ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶

5 3

0. 28 gを得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第3表に示す。

実施例 6 3 及び 6 4

実施例 6 2 と同様にして、第3表に示す各化合物を合成した。得られた各化合物の構造及び物性（融点）を第3表に併記する。尚、油状物については、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータ（ δ : ppm）を示す。

実施例 6 5

ジエチル 4 - (7 - クロロ - 3 - N, N - ジアセチル
10 アミノ - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジ
ルホスホナートの製造

実施例 5 7 で得られた化合物 3. 0 g 及び無水酢酸
2. 2 g をピリジン 20 ml 中に懸濁させ、室温で 18
時間還流した。反応後、減圧濃縮し、残渣をジクロロメ
15 タンで希釈し、蒸留水で洗浄した。有機層を無水硫酸マ
グネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：
メタノール = 50 : 1）で精製し、更にジクロロメタン
- n - ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶
20 2. 3 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）
を第3表に示す。

実施例 6 6

5 4

ジエチル 4 - (7 - アミノ - 3 - メチル - 4 (3 H)
- キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナートの製
造

実施例 2 7 で得られた化合物 1 5 . 8 g を精製エタノ
ール 4 5 0 m l に溶解し、5 % パラジウム - 炭素 1 . 5
g を加え、水素ガス中、室温で 3 0 分間攪拌した。反応
後、パラジウム - 炭素を濾別し、濾液を減圧濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 …
クロロホルム : メタノール = 2 0 : 1) で精製し、更に
10 クロロホルム - ジエチルエーテルより再結晶して、目的
化合物の無色結晶 9 . 8 g を得た。得られた化合物の構
造及び物性 (融点) を第 3 表に示す。

実施例 6 7

ジエチル 4 - (3 - メチル - 7 - フェニルスルホニル
15 アミノ - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジ
ルホスホナートの製造

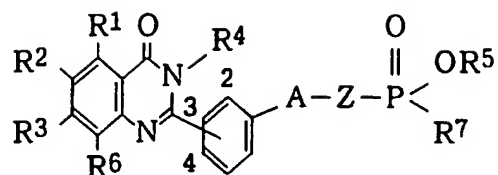
実施例 6 6 で得られた化合物 1 . 5 g のピリジン 1 0
m l 溶液に、塩化ベンゼンスルホニル 0 . 5 7 m l を 0
℃下にゆっくりと滴下した。混合液を室温で 1 2 時間攪
20 拌した後、飽和重曹水を加えてジクロロメタンで抽出し
た。有機層を希塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルより再

結晶して、目的化合物の無色結晶 1.75 g を得た。得られた化合物の構造及び物性（融点）を第 3 表に示す。

実施例 6 8

実施例 6 7 と同様にして、第 3 表に示す各化合物を合成した。得られた各化合物の構造及び物性（融点）を第 3 表に併記する。

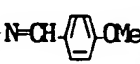


第 3 表



Me=メチル基、Et=エチル基、iPr=イソプロピル基、
Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	Z	結晶性	融点 (°C)
46	H	Br	Cl	Me	Et	H	OEt	単結合	CH ₂	4	144~ 145
47	H	Br	NO ₂	Me	Et	H	OEt	単結合	CH ₂	4	177~ 178
48	H	H	CN	Me	Et	H	OEt	単結合	CH ₂	4	121~ 122
49	H	H	Cl	Me	Me	H	OMe	単結合	CH ₂	4	109~ 110
50	H	H	Cl	Me	iPr	H	OiPr	単結合	CH ₂	4	116~ 119
51	H	Me	H	Me	Et	H	OEt	単結合	CH ₂	4	117~ 118
53	H	H	Cl	Me	Et	H	Ph	単結合	CH ₂	4	192~ 193
54	H	H	Cl	Me	Et	H	OEt	単結合	CH ₂	3	66.5~ 67.5
55	H	H	Cl	Me	Et	H	OEt	単結合	CH ₂	2	油状物 NMR (1)
56	H	H	Cl	Me	Et	H	OEt	O	C ₂ H ₄	4	油状物 NMR (2)

第 3 表 (続 き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	Z	糖置	融 点 (°C)
57	H	H	Cl	NH ₂	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	141~ 142
58	H	H	Cl	N=CH-Ph	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	163~ 165
59	H	H	Cl	N=CH- 	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	132~ 133
60	H	H	Cl	N=CH- 	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	120~ 121
61	H	H	Cl	Me	Et	H	OH	単結合	CH ₂	4	181~ 182
62	H	H	Cl	Me	Et	H	NH-CH ₂ -Ph	単結合	CH ₂	4	150~ 151
63	H	H	Cl	Me	Et	H	OCH ₂ - 	単結合	CH ₂	4	143~ 144
64	H	H	Cl	Me	Et	H	O-CH ₂ -Ph	単結合	CH ₂	4	油状物 NMR (3)
—65	H	H	Cl	N(Ac) ₂	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	113~ 116
66	H	H	NH ₂	Me	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	177~ 178 (分解)
67	H	H	NHSO ₂ Ph	Me	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	122~ 123 (分解)
68	H	H	NHCOPh	Me	Et	H	OE t	単結合	CH ₂	4	179.5 ~ 180.5 (分解)

第 3 表 (続 き)

実施例	^1H -NMR (δ : ppm) [CDCl ₃]
55	1. 18 (6H, dt, J=4.7) 3. 08 (1H, dd, J=22, 15) 3. 44 (3H, s), 3. 67 (1H, dd, J=22, 15) 3. 90-4. 02 (4H, m), 7. 32-7. 59 (5H, m) 7. 69 (1H, d, J=2), 8. 28 (1H, d, J=9)
56	1. 37 (6H, t, J=7), 2. 35 (2H, dt, J=19.7) 3. 52 (3H, s), 4. 11-4. 20 (4H, m) 4. 27-4. 37 (2H, m), 7. 04 (2H, d, J=9) 7. 43 (1H, dd, J=8, 2), 7. 53 (2H, d, J=9) 7. 71 (1H, d, J=2), 8. 24 (1H, d, J=8)
64	1. 25 (3H, t, J=7), 3. 23 (2H, d, J=22) 3. 47 (3H, s), 3. 94-4. 15 (2H, m) 5. 04 (2H, d, J=9), 7. 35-7. 52 (10H, m) 7. 71 (1H, d, J=2), 8. 23 (1H, d, J=9)

薬理試験例 1

トライトン誘発高脂質血症ラットにおける、本発明化合物の高脂質予防及び治療効果を、黒田らの方法

[Biochem. Biophys. Acta., 489, 119 (1977)] に準じて

5 以下の通り試験した。

即ち、6～7週齢ウィスター (Wistar) 系雄性ラットの1群5匹 (試験群) に、予め生理食塩水に溶解させたトライトン (Triton WR1339) 300 mg / kg を尾静脈内投与し、同時に供試化合物 100 mg / kg を、

10 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム

(CMC-Na) 液に懸濁させた懸濁液形態で経口投与した。

また対照群として、上記トライトンを投与した同ラット1群5匹に0.5%CMC-Na水溶液のみを経口投与した群を設けた。

上記各群ラットとも、トライトン投与の24時間後に、採血して、血漿中トリグリセリド (TG) 量を、トリグリセリドG-テストワコー (和光純薬工業社製) を用いて測定した。

20 対照群における上記測定値を基準として、試験群における測定値から、下式に従い血漿中TG量低下率 (%) を算出した。尚、供試ラットは、いずれもトライトンの

60

投与前より採血終了まで絶食させておいたが、水は自由摂取させた。

血漿中TG低下率（％）

$$= [1 - (\text{試験群値}) / (\text{対照群値})] \times 100$$

5 結果を下記第4表に示す。

第 4 表

供試化合物 (実施例番号)	血漿中TG低下率（％）
6	35
7	42
8	43
9	54
14	29
15	41
16	86
17	85
21	81

第4表より、試験した本発明化合物はいずれもTG量低下作用を有しており、このことから、高脂質血症の予防及び治療に有効であることが判る。

薬理試験例2

マウスにおける本発明化合物の血糖低下作用を、以下

の通り試験した。

即ち、8～10週齢KKAy雄性マウスの1群5匹
(試験群)に、供試化合物を0.1重量%濃度となるよ
うに混合した粉末飼料(CFR-1:オリエンタル酵母
5 社製)及び水を4日間自由摂取させた。5日目に眼底採
血し、血糖値をグルコースセンサー(ダイキン工業社製)
を用いて測定した。

供試化合物を混合しない飼料を与えた群を対照群とし、
該対照群における上記測定値を基準として、試験群にお
10 ける測定値から、下式に従って血糖低下率(%)を算出
した。

血糖低下率(%)

$$= [1 - (\text{試験群値}) / (\text{対照群値})] \times 100$$

得られた結果を下記第5表に示す。

15

第 5 表

供試化合物 (実施例番号)	血糖低下率(%)
3	23
26	30

第5表より、本発明化合物は血糖低下作用を有し、糖
尿病治療に有効であることが判る。

薬理試験例 3

ラットにおける本発明化合物の血糖低下作用を以下の通り試験した。

即ち、6週齢ウィスター系雄性ラットの1群5匹（試験群）に、デキサメタゾン（デカドロンS注射液：萬有製薬社製）0.5mg/kgを1日1回4日間腹腔内投与し、その投与直後に供試化合物100mg/kgを5%アラビアゴム溶液に溶解して毎日経口投与した。4日目のデキサメタゾン投与の4時間後に断頭採血し、遠心分離（3000rpm、4℃、15分）した後、得られた血清中のグルコース量をグルコースcIIテストワコー（和光純薬工業社製）を用いて測定した。ラットは自由摂餌させ、採血の24時間前より絶食させた。

尚、対照群として供試化合物の代わりに5%アラビアゴム溶液を投与した群と、通常群として自由摂餌のみを行なわせた群とを設け、同様に血清中のグルコース量を測定し、各群の値（平均値）より、血中グルコース低下率を下式により求めた。

$$\text{血中グルコース低下率 (\%)} = \frac{(\text{対照群値}) - (\text{試験群値})}{(\text{対照群値}) - (\text{通常群値})} \times 100$$

得られた結果を下記第6表に示す。

第 6 表

供 試 化 合 物 (実施例番号)	血 中 グ ル コ ー ス 低 下 率 (%)
3	5 0
2 6	1 0 0
2 8	6 0
3 0	4 2
4 0	3 3
4 1	4 2
4 4	9 1
4 9	5 8
5 0	5 4
5 1	5 6
5 3	5 1
6 0	3 8
6 2	7 0

第 6 表より、本発明化合物は、優れた血糖低下作用を有し、糖尿病治療に有効であることが判る。

製剤例 1 錠剤の調製

有効成分として実施例 2 6 で得た化合物を用い、1 錠当たりその 2 5 0 m g を含有する錠剤（2 0 0 0 錠）を、次の処方により調製した。

6 4

	実施例 2 6 で得た本発明化合物	5 0 0 g
	乳糖（日本薬局方品）	6 7 g
	コーンスターチ（日本薬局方品）	3 3 g
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	
5	（日本薬局方品）	2 5 g
	メチルセルロース（日本薬局方品）	1 2 g
	ステアリン酸マグネシウム	
	（日本薬局方品）	3 g
	全量	6 4 0 g

- 10 即ち、上記処方に従い、実施例 2 6 で得た化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを十分に混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、ステアリン酸マグネシウムと混合して錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。
- 15

製剤例 2 カプセル剤の調製

有効成分として実施例 1 6 で得た化合物を用い、1カプセル当たりその250mgを含有する硬質ゼラチンカプセル剤（2000錠）を、次の処方により調製した。

20	実施例 1 6 で得た本発明化合物	5 0 0 g
	結晶セルロース（日本薬局方品）	6 0 g
	コーンスターチ（日本薬局方品）	3 4 g

65

タルク（日本薬局方品） 4 g

ステアリン酸マグネシウム

（日本薬局方品） 2 g

全量 600 g

- 5 即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

尚、上記実施例に記載の化合物の他に、本発明に含まれる代表的化合物を例示すれば、以下の通りである。

- ジイソプロピル 4 - (7 - ブロモ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート
- エチルメチル 4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート
- 15 • エチルイソプロピル 4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート
- 20 • イソプロピルメチル 4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート

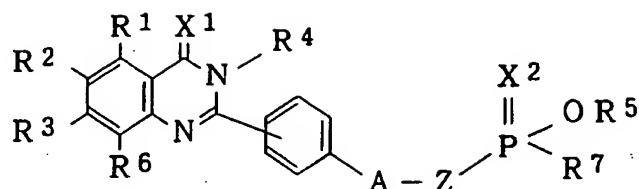
- メチル [4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジル] - N - ベンジルアミドホスホナート
- 5 • イソプロピル [4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジル] - N - ベンジルアミドホスホナート
- メチル [4 - (7 - ブロモ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジル] - N - ベンジルアミドホスホナート
- 10 • エチル [4 - (7 - ブロモ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジル] - N - ベンジルアミドホスホナート
- イソプロピル [4 - (7 - ブロモ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジル] - N - ベンジルアミドホスホナート
- 15 • ジエチル 4 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート
- ジエチル 4 - (5 - ヨード - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート
- 20 • ジメチル 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート

67

- ジエチル 4 - (5 - フルオロ - 3 - エチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート
- ジイソプロピル 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート。

請 求 の 範 囲

1. 一般式

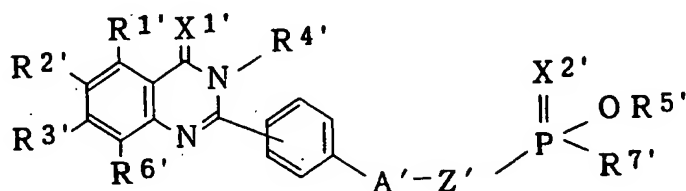


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基、フェニルスルホニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、アミノ基又はハロゲン置換低級アルキル基を、 R^4 はフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキニル基、ベンゾイル低級アルキル基、アミノ基、ジ低級アルカノイルアミノ基、フェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンジリデンアミノ基又はピリジルメチリデンアミノ基を、 R^5 は低級アルキル基を、 R^7 は低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、フェニル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基

又はフェニル低級アルキルアミノ基を、 X^1 及び X^2 はそれぞれ酸素原子又はイオウ原子を、 A は酸素原子又は単結合を、また Z は低級アルキレン基を、それぞれ示す。]

5 で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体。

2. 一般式

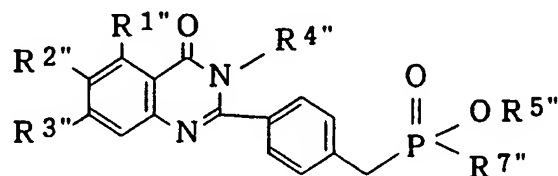


[式中、 $R^{1'}$ は水素原子又はハロゲン原子を、 $R^{2'}$ は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルコキシ基を、 $R^{3'}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、フェニルスルホニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、アミノ基又は低級アルコキシ基を、 $R^{4'}$ はフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキニル基、ベンゾイル低級アルキル基、アミノ基、ジ低級アルカノイルア

- ミノ基、フェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンジリデンアミノ基又はピリジルメチリデンアミノ基を、 $R^{5'}$ は低級アルキル基を、 $R^{6'}$ は水素原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を、 $R^{7'}$ は
- 5 低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、フェニル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基又はフェニル低級アルキルアミノ基を、 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ はそれぞれ酸素原子又はイオウ原子を、 A' は酸素原子又は単結合をそれぞれ示し、
- 10 Z' は A' が酸素原子の場合エチレン基を、 A' が単結合の場合メチレン基をそれぞれ示す。]

で表わされる請求項1に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

3. 一般式



[式中、 $R^{1'}$ は水素原子又はハロゲン原子を、 $R^{2'}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、 $R^{3'}$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基又は低級アルコキシ

基を、 $R^{4'}$ は低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、ピリジルメチリデンアミノ基又は低級アルケニル基を、 $R^{5'}$ は低級アルキル基を、 $R^{7'}$ は低級アルコキシ基、フェニル基又はフェニル低級アルキルアミノ基を、それぞれ示す。]

で表わされる請求項1に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

4. $R^{1'}$ が水素原子であり、 $R^{2'}$ がハロゲン原子、ニトロ基又は低級アルコキシ基であり、 $R^{3'}$ が水素原子又は低級アルコキシ基であり、 $R^{4'}$ が低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は低級アルケニル基であり、 $R^{7'}$ が低級アルコキシ基である請求項3に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

5. 請求項1～4のいずれかに記載のホスホン酸ジエステル誘導体の有効量を製剤担体と共に含有することを特徴とする高脂質血症治療及び予防剤。

6. 有効成分が請求項4に記載のホスホン酸ジエステル誘導体である請求項5に記載の高脂質血症治療及び予防剤。

7. $R^{2'}$ が水素原子又は低級アルキル基であり、 $R^{3'}$ が水素原子、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子であり、 $R^{4'}$ が低級アルキル基、フェニル低級ア

ルキル基、低級アルキニル基又はピリジルメチリデンアミノ基である請求項 3 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

8. $R^{2'}$ が水素原子であり、 $R^{3'}$ が水素原子又はハロゲン原子である請求項 7 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

9. $R^{1'}$ が水素原子、 $R^{3'}$ がハロゲン原子であり、 $R^{7'}$ が低級アルコキシ基又はフェニル低級アルキルアミノ基である請求項 8 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

10. ジエチル 4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート、ジエチル 4 - (7 - ブロモ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナート及びエチル [4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジル] - N - ベンジルアミドホスホナートから選ばれる請求項 9 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

11. ジエチル 4 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン - 2 - イル) ベンジルホスホナートである請求項 10 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体。

7 3

- 1 2. 請求項 1 ～ 3、7 ～ 1 1 のいずれかに記載のホスホン酸ジエステル誘導体の有効量を、製剤担体と共に含有することを特徴とする糖尿病治療及び予防剤。
- 1 3. 有効成分が請求項 7 ～ 1 1 のいずれかに記載のホスホン酸ジエステル誘導体である請求項 1 2 に記載の糖尿病治療及び予防剤。
- 1 4. 有効成分が請求項 1 0 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体である請求項 1 3 に記載の糖尿病治療及び予防剤。
- 1 5. 有効成分が請求項 1 1 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体である請求項 1 4 に記載の糖尿病治療及び予防剤。
- 1 6. 請求項 1 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体の有効量を投与することを特徴とする高脂血症の治療及び予防方法。
- 1 7. 請求項 1 に記載のホスホン酸ジエステル誘導体の有効量を投与することを特徴とする糖尿病の治療及び予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07F9/6512, C07D239/86, C07D239/91, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07F9/6512, C07D239/86, C07D239/91, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-503530, A (Merck & Co., Inc.), June 10, 1993 (10. 06. 93) & EP, 515535, A1	1 - 15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 25, 1995 (25. 04. 95)

Date of mailing of the international search report

May 30, 1995 (30. 05. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00303

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16 - 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16 and 17 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy, as well as diagnostic methods, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00303

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

Continuation of Box No. I-1

Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C 07 F 9 / 65 12 , C 07 D 239 / 86 , C 07 D 239 / 91 . A 61 K 31 / 50 5		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C 07 F 9 / 65 12 , C 07 D 239 / 86 , C 07 D 239 / 91 . A 61 K 31 / 50 5		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-503530, A (メルク・エンド・カンパニー・ インコーポレーテッド), 10. 6月, 1993 (10. 06. 93) & EP, 515535, A1	1-15
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 04. 95	国際調査報告の発送日 30. 05. 95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 一色由美子	4 H 9 4 5 0
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16-17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、請求項16及び17は、人又は動物の身体の治療による処理方法及び診断方法に関するものであるから、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。